

ОБЗОР

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ

К.П. Артыков, Р.А. Рахмонов, В.А. Савельев

Республиканский хозрасчётный научно-учебно-производственный центр восстановительной хирургии МЗ РТ; кафедра неврологии и основ медицинской генетики ТГМУ

Значительная распространённость травм периферической нервной системы, длительные сроки стационарного лечения, частая инвалидизация больных в связи со стойкими нарушениями функций конечностей определяют медикосоциальную значимость проблемы травматических невропатий.

Для поддержания процесса полноценной регенерации периферических нервов после их микрохирургического восстановления, существует множество медика-ментозных препаратов с различным нейротропным воздействием. Однако существующие фармакологические средства, способные стимулировать регенерацию периферических проводников, не у всех больных дают в одинаковой степени очевидные положительные результаты восстановления утраченных функций.

В связи с этим, представляет интерес рассмотрение некоторых лекарственных препаратов, используемых для консервативного лечения восстановленных нервных стволов с конкретным и максимальным по интенсивности нейропротекторным действием.

Благодаря научным достижениям получены данные об участии эндогенного ацетилхолина в регуляции процесса посттравматической регенерации нервов [1, 3]. В клинической практике уже на протяжении многих лет при различных травмах периферических нервов используются холинергические лекарственные средства, а именно холиномиметические вещества и ингибиторы холинэстеразы. Их действие обусловлено блокадой фермента холинэстеразы, расщепляющего и инактивирующего нейротрансмиттер ацетилхолин в области нервно – мышечных синапсов [5]. Синтетическим веществом этой группы, представляющим собой четвертичные аммониевые соединения, является прозерин, обладающий сильной обратимой антихолинэстеразной активностью. Прозерин в больших дозах может вызывать нарушение нервно-мышечной проводимости в результате накопления ацетилхолина и стойкой деполяризации в области синапсов [5]. Но экспериментально было доказано [9], что постоянное долгосрочное комбинированное введение прозерина и фосфакола не сопровождается депрессией нервно-мышечной передачи в течение реиннервации, а значительно ускоряет заключительное восстановление нормальных синаптических параметров после перерезки периферического двигательного нерва.

Патологические воздействия как частичный, так и полный анатомический перерыв, компрессия и разможнение являются непосредственными причинами действия травматического фактора, что приводит к ухудшению нейрональной функции и тем самым препятствует нормальному интраневральному кровотоку [8,14]. Острые ишемические повреждения нервных стволов ведут к возникновению глубоких изменений, что проявляется эндоневральным отёком, аксональной демиелинизацией, приводящими к валлеровскому перерождению и возникновению микроваскулярного тромбоза [4]. В связи с этим исключительно важно использование средств, способствующих устранению процесса ишемизации в травмированных нервах. Препарат пентоксифиллин относится к производным пурина; являясь блокатором аденозиновых рецепторов и ингибитором фосфодиэстеразы, он улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови за счёт уменьшения агрегации тромбоцитов и приводит к их дезагрегации, снижает вязкость крови, подавляет тромбообразование и усиливает фибринолиз, а также увеличивает снабжение тканей кислородом [5,11]. Применение пентоксифиллина было апробировано в лечении симптома Белла при периферическом поражении лицевого нерва [28] и карпального туннельного синдрома [18]. Впервые показан эффект применения пентоксифиллина на регенерацию седалищных нервов крыс, в моделировании компрессионной невропатии [11]. Результаты эксперимента показали ускорение

спрутинга аксонов, значительное уменьшение явлений ишемии, выражающихся в усилении скорости эндоневрального кровотока, увеличение амплитуды показателей ЭНМГ в травмированных нервах, однако препарат не имел никакого значимого влияния на процесс сегментарной ремиелинизации нервных волокон.

Теперь хорошо известно, что гормональные препараты представляют новую терапевтическую стратегию [25] и способны противостоять изменениям в нервных волокнах после физической травмы [29], в процессе старения, а также в течение наследственных демиелинизирующих заболеваний [22]. На основании анализа работ по применению различных классических гормональных агентов (преднизолон, дексаметазон и т.п.), а также стероидов (прогестерон, тестостерон и их производные, эстрогены) доказано, что они эффективны по отношению к структурным элементам нервных волокон, а, в частности, поддерживают и увеличивают популяцию шванновских клеток [21]. Дана оценка возможности комплексного применения дексаметазона с витаминами группы В (В1;В6;В12) для снятия явлений аллодинии и невропатической боли на моделях компрессионной невропатии L5-L6 спинальных нервов крыс [12,13]. Комплексное применение витаминов В1, В12 и дексаметазона на 90% уменьшили и снизили явления аллодинии, показывая благодаря синергичному взаимодействию, в то время как пиридоксин проявлял наименьшую эффективность.

Из большого количества гормонов коры надпочечников и их синтетических аналогов заслуживает внимания глюкокортикостероидный препарат нового поколения - бетаметазон. По структуре и действию он близок к дексаметазону, является в-изомером дексаметазона и фторсодержащим гомологом гидрокортизона [5]. Применение бетаметазона было рассмотрено на модели полного пересечения седалищного нерва крыс, с последующим его восстановлением, при помощи силиконовой трубки с целью создания окружающей среды ограниченного места [7]. Начиная с конца второй недели после оперативного вмешательства, в группе крыс, получавших кратковременное введение бетаметазона в дозировке 2мг/кг массы тела, отмечалась более быстрая регенерация нерва, проявляющаяся в полном восстановлении двигательной функции и более высоким функциональным восстановлением чувствительности по отношению к контролю.

В экспериментальных работах [10, 27] доказана также значимая роль гормона щитовидной железы Т3 на регенерацию периферических нервов после травмы. Локальное введение гормона уменьшает убыль аксотомизированных сенсорных нейронов в спинномозговых ганглиях, сохраняя их общую численность, и способствует образованию новых нейронов вследствие одномоментной трансекции седалищных нервов крыс [27]. В исследовании [10] продемонстрировано, что гормон щитовидной железы Т3, помещённый трубчатую конструкцию из полиэфира органической кислоты P(DLLA-(CL), при реконструкции нервов в эксперименте приводит к значительному увеличению числа миелинизированных аксонов, увеличению их диаметра, а также повышает амплитуду и частоту биопотенциалов мышц сгибателей и разгибателей у крыс.

Для купирования невропатической боли, возникающей после травм периферических нервных стволов, используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), одним из которых является диклофенак. Диклофенак - аналог российского препарата ортофена, оказывает противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие, хорошо проникает в ткани и синовиальную жидкость [5], и давно нашёл своё применение в различных областях медицины, являясь, своего рода «золотым стандартом» препаратов группы НПВС. Результат применения диклофенака и кетопрофена на модели сжатия спинномозговых ганглиев свиней показал значительное увеличение скорости электронейропроводимости и уменьшение корневой дисфункции, но не было установлено значимых различий в лечении этими препаратами [15, 16]. В комплексном использовании витамина В12 и диклофенака [19, 26] было отмечено синергичное положительное взаимодействие обоих препаратов, но диклофенак в дозе (1-10 мг/кг) неэффективен, когда витамин В12 в дозировке 0,75-6 мг/кг демонстрировал характерное антиаллодиническое воздействие и снижал явления невропатической боли после компрессии L5-L6 спинальных нервов крыс.

В исследовании [24] тестировали антибиотик циклоспорин А (CsA) на модели полного пересечения седалищных нервов с последующим немедленным наложением эпиперинеуральных

швов. CsA обладает мощной иммунодепрессивной активностью, удлиняет срок выживания аллогенных трансплантатов за счёт нарушения дифференциации и пролиферации Т-клеток, участвующих в отторжении трансплантата [5], однако в то же время характеризуется высокой нефро- и гепатотоксичностью. CsA впервые был выделен из грибов *Cyclindosporium lucidum* и *Tricoderma polysporum*. На регенерацию нервов CsA оказал негативное влияние. Кратковременное и долгосрочное введение CsA отрицательно воздействовало на сенсорное и моторное восстановление, проявляющееся знаменательным снижением числа миелиновых волокон, уменьшением диаметра аксонов, независимо от применяемых дозировок препарата [24].

За последнее время было проведено несколько исследований [30, 33, 54] с использованием левокарнитина на моделях с частичными анатомическими перерывами седалищных нервов крыс. L-карнитин, или ацетил L-карнитин (ALCAR), является левовращающим изомером российского препарата карнитина хлорида, который относится к синтетическим метаболическим веществам. Впервые был выделен из экстракта мышечной ткани В.С. Гулевичем в 1900 году. Применение ALCAR оказывает благоприятное воздействие на регенерацию восстановленных периферических нервов [17, 20, 30]. Он замедляет вступление нейронов в посттравматический апоптоз, ограничивает зону поражения нервной ткани, увеличивает число сенсорных волокон в повреждённом нерве. Двигательная функция восстанавливается согласно эксперименту на 56 день после травмы [17]. В дозировке 10 мг/кг и 50 мг/кг в день исключает потерю чувствительных нейрональных клеток в спинномозговых узлах L4-L5. В малых дозах - 5 мг/кг в день - потеря клеток равна 12%; 1 мг/кг - 19%; 0,5 мг/кг в день - 23% [20, 30]. Доказано, что ацетил-L-карнитин существенно увеличивает популяцию чувствительных клеток в спинномозговых узлах, потенциально улучшает клинические показатели, когда применяемая в эксперименте дозировка составляла 10 мг/кг в день [20, 30].

В Казанском государственном медицинском университете был синтезирован оригинальный препарат ксимедон. По данным [6], он способствует повышению репаративной регенерации в тканях, оказывает регулирующее воздействие на инфламоторный процесс, стимулирует функциональную активность Т-лимфоцитов, увеличивает фагоцитарную способность нейтрофилов и макрофагов с увеличением показателя завершённости фагоцитоза, поддерживает приживление аутотрансплантатов. В эксперименте Р. Масгутова с соавт. [23] после восстановления седалищного нерва при помощи силиконовых заменителей ксимедон использовали локально, в область регенерации нерва. В концентрации 0,95% он увеличил функциональную активность седалищного нерва на 14, 21 и 28 день после травмы. К 30-му дню после операции отмечалось восстановление двигательной функции, и на 36% возросла популяция чувствительных нейронов в спинномозговых узлах L4-L5 на стороне операции по отношению к контралатеральной стороне.

В другой работе [2] на модели невротомии седалищного нерва крыс дана сравнительная оценка действия ксимедона, рибоксина и ноотропила на регенерацию миелиновых волокон и количество переживающих чувствительных нейронов в спинномозговых ганглиях L4-L5. Из приведённых работ видно, что эти три препарата замедляют вступление нейронов в посттравматический апоптоз; рибоксин и ксимедон стимулируют регенерацию миелиновых волокон, причём ксимедон более эффективен: на 60-е и 90-е сутки после перерезки нерва увеличивается количество миелиновых волокон на 21,3% и 14,7% соответственно; количество чувствительных нейронов в ганглиях на стороне операции по отношению к контралатеральной стороне возрастает на 29,3% и 37,7% соответственно по сравнению с контролем.

Таким образом, к настоящему времени накоплен значительный материал и предложены различные препараты для медикаментозных воздействий, но, к сожалению, они всё равно не дают полноценной регенерации периферических нервов. Поэтому остаётся проблема по подбору и применению новых лекарственных средств в экспериментальных и клинических исследованиях с целью достижения более высоких положительных результатов и устранения осложнений, развивающихся в восстановительном периоде после реконструкции травмированных периферических нервов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бродский С.В., Сидорова А.Г., Баранов В.Ф. Холинэстеразы как синхронизаторы регенерации нервов. *Арх. Анатомии* 1993
2. Вафин А.Ю. Сравнительная характеристика влияния рибоксина и ноотропила на регенерацию периферического нерва. Автореф. канд. дисс., МордГУ, 2000
3. Грабовой А.Н. Влияние ацетилхолина и атропина на регенерационную неврому седалищного нерва у крыс. *Бюллетень української асоціації нейрохірургів*, 1998
4. Крупаткин А.И. Клиническая ангиофизиология конечностей. *Научный мир*, М., 2003
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб. и доп., М., ООО «Издательство Новая Волна», 2005
6. Чельшев Ю.А., Хафизьянова Р.Х., Рагинов И.С., Вафин А.Ю. Медикаментозная стимуляция регенерации периферических нервов. *Экспер. и клин. фармакология* 2000
7. Al-Bishri A., Dahlin L., Sunzel B., et.al. Systemic betamethasone accelerates functional recovery after a crush injury to rat sciatic nerve. *J Oral Maxillofac Surg* 2005
8. Bagdatoglu O.T., Polat G., et.al. Roles of nitric oxide, malondialdehyde and fibronectin in an experimental peripheral nerve ischemia-reperfusion model. *Microsurgery* 2006
9. Balezina O.P., Poskonova M.A. Effects of acetylcholinesterase inhibitors on the process of reinnervation of the mouse skeletal muscle. *Biull Eksp Biol Med* 1988
10. Barakat-Walter I., Kraftsik R., et. al. Thyroid hormone in biodegradable nerve guides stimulates sciatic nerve regeneration: a potential therapeutic approach for human peripheral nerve injuries. *J Neurotrauma* 2007
11. Baykal S., Boz C., et.al. The effect of pentoxifylline in experimental nerve injury. *Turk J Med Sci* 2002
12. Caram-Salas N.L., Reyes-Garcia G., et.al. Thiamine and cyanocobalamin relieve neuropathic pain in rats: synergy with dexamethasone. *Pharmacology* 2006
13. Caram-Salas N.L., Medina- Santillan R., et.al. Antinociceptive synergy between dexamethasone and the B vitamin complex in a neuropathic pain model in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 2004
14. Coban Y.K., Ciralik H., Kurutas E.B. Ischemic preconditioning reduces the severity of ischemia-reperfusion injury of peripheral nerve in rats. *J BPPNI* 2006
15. Corneford M., Olmarker K., Otami K., Rydevik B. Effects of diclofenac and ketoprofen on nerve conduction velocity in experimental nerve root compression. *Spine* 2001
16. Corneford M., Olmarker K., Otami K., Rydevik B. Nucleus pulposus-induced nerve root injury: effect of diclofenac and ketoprofen. *Eur Spine J.* 2002
17. Fernandez E., Pallini R., Del Fa A., et.al. Effect of L-carnitine, L-acetylcarnitine and gangliosides on the regeneration of the sciatic nerve in rats. *Neurol Res* 1989
18. Fialova J., Bartousek J., Nakladalova M. Alternative treatment of the carpal tunnel syndrome. *Cent Eur J Public Health* 1999
19. Granados-Soto V., Sanchez-Ramirez G., et al. Effect of diclofenac on the antiallodynic activity of vitamin B12 in a neuropathic pain model in the rat. *Proc West Pharmacol Soc* 2004
20. Hart A.M., Wiberg M., Youle M., et.al. Systemic acetyl-L-carnitine eliminates sensory neuronal loss after peripheral axotomy: a new clinical approach in the management of peripheral nerve trauma. *Exp Brain Res* 2002
21. Leonelli E., Ballabio M., Consoli A., et.al. Neuroactive steroids: A therapeutic approach to maintain peripheral nerve integrity during neurodegenerative events. *J Mol Neurosci* 2006, 28(1):65-76
22. Magnaghi V., Cavarreta I., et.al. Neuroactive steroids and peripheral myelin proteins. *Brain Res Brain Res Rev* 2001, Nov., 37(1-3):360-371
23. Masgutov R., Raginov I., Fomina G., et.al. Stimulation of the rats sciatic nerve regeneration by local treatment with xymedon®. *Cell Mol Neurobiol*, 2006
24. Meirer R., Babucco O., Unsal M., et. al. Effect of chronic cyclosporine administration on peripheral nerve regeneration: a dose-response study. *Ann. Plast. Surg.*, 2003, 50(3):96-103
25. Melcangi R.C., Cavarreta I.T., et. al. Peripheral nerves: a target for the action of neuroactive steroids. *Brain Res Brain Res Rev* 2005, Apr., 48(2):328-338
26. Rocha-Gonzalez H.I., Teran-Rosales F., et.al. B vitamins increase the analgesic effect of diclofenac in the rat.

Proc West Pharmacol Soc 2004, (47):84-87

27. Schenker M., Kraftsik R., et al. Thyroid hormone reduces the loss of axotomized sensory neurons in dorsal root ganglia after sciatic nerve transection in adult rat. *Exp Neurol* 2003, 184(1): 225-236

28. Sittel C., Sittel A., Guntinas-Lichius O., et al. Bell's palsy: 10-year experience with antiphlogistic-rheologic infusion therapy. *Am J Otol* 2000, 21(3):425-432

29. Tetzlaff J.E., Huppenbauer C.B., et al. Motoneuron injury and repair: New perspectives on gonadal steroids as neurotherapeutics. *J Mol Neurosci* 2006

30. Wilson A.D., Hart A.M., et al. Primary sensory neuronal rescue with systemic acetyl-L-carnitine following peripheral axotomy. A dose- response analysis. *Br J Plast Surg* 2003, Dec; 56(8):732-739

Хулоса

МАВОДИ ДОРУВОРИИ БА БАРКАРОРСОЗИИ АСАБҲОИ КАНОРӢ ТАЪСИРБАХШАНДА

К.П. Ортиқов, Р.А. Раҳмонов, В.А. Савелев

Мақолаи мазкур хусусияти чамъбасти дорад. Дар он тафсири маълумотҳо дар бораи дорухое, ки муттасил дар тадқиқотҳои озмоишӣ ва таҷрибаи сарирӣ дар илочи осебҳои асаббеморӣ истифода мешаванд, баррасӣ мегардад.

Хулосаҳои асосноки муаллифон имконияти медиҳад, ки тарзи дурусти табобати беморони осеби садамавии асабҳои канорӣ бештар хубтар ба роҳ монда шавад.

Summary

MEDICINES INFLUENCING ON REGENERATION OF PERIPHERIAL NERVES

K.P. Artykov, R.A. Rahmonov, V.A. Savelyev

In the article the results of treatment by the oftenst used medicines in experiments and clinical practice under traumatical neuropathies were observed. The date allow to clinical physicians to choose just approach to treatment the patients with after-effects of traumatical injures of peripheral nerves.

ХИРУРГИЯ

АБДОМИНОПЛАСТИКА У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ РУБЦАМИ НА ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКЕ

У. А. Курбанов, А.А. Давлатов, С.М. Джанобилова

Кафедра хирургических болезней №2

Введение. Состояние передней стенки живота играет важную роль в формировании внешности и осанки, характеризует общее здоровье, свидетельствует о перенесённых оперативных вмешательствах, физической тренированности и вообще о качестве жизни пациента, что имеет огромное значение для современного человека.

Грубые рубцовые деформации передней брюшной стенки (ПБС) после оперативных вмешательств, выполненных как в экстренном, так и в плановом порядке, зачастую являются причиной анатомо-функциональной недостаточности (АФН) передней брюшной стенки [1-5]. При выполнении операций на брюшной полости вследствие осложнённого процесса заживления послеоперационных ран, нередко образуются грубые деформирующие, болезненные рубцы неправильной формы, с изъязвлениями и свищами, становясь источниками хронических инфекций и послеоперационных грыж. Это в свою очередь приводит к психическим переживаниям, развитию комплекса неполноценности и обесценивает в сознании больных их